临床研究

# 移植日C反应蛋白水平对异基因造血干细胞移植早期感染及预后的预测意义

沈克锋[1,2],刘启发[2],孙 竞[2],江千里[2],张 钰[2],周红升[2],戴 敏[2],肖 敏[1],王 瑾[1],罗 莉[1],李钦璐[1],安海云[1],洪振亚[1],孟 力[1],杨 默[2],周剑峰[1],王高翔[1]

[1]华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北 武汉 430030;[2]南方医科大学南方医院血液内科,广东 广州 510515

**摘要:目的** 探讨移植日C反应蛋白(CRP)水平对异基因造血干细胞移植早期败血症等感染事件发生的预测意义。**方法** 回顾性分析78例异基因移植患者病例资料,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估CRP诊断移植早期败血症的临床参考值及相应灵敏度和特异度,以所得临床参考值为临界值将病例资料分为低CRP组和高CRP组,分析比较两组间的移植相关并发症及总生存(OS)和复发率等。**结果** CRP诊断移植早期败血症的临床参考值为23.3 mg/L(AUC=0.735,*P*=0.001,95% CI 0.623~0.848),相应灵敏度和特异度分别为0.793和0.592;高CRP组粒系平均重建时间较低CRP组延迟0.71 d(*P*=0.237),巨核系平均重建时间显著延迟4.09 d(*P*=0.048);高CRP组移植早期败血症及巨细胞病毒(CMV)血症发生率较低CRP组显著增高(53.5% *vs* 17.1%,*P*=0.001;72.1% *vs* 37.1%,*P*=0.003),但两组间EB病毒(EBV)血症、肺部侵袭性真菌感染及急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生率无统计学差异(41.9% *vs* 22.9%,*P*=0.094;14.0% *vs* 5.7%,*P*=0.285, 51.2% *vs* 45.7,*P*=0.656);高CRP组中位随访318(7~773)d,低CRP组中位随访299(78~747)d,高CRP组2年OS率较低CRP组显著降低(42.5% *vs* 78.4%,*P*=0.022),高CRP组2年累计复发率较低CRP组高(52.3% *vs* 19.8%,*P*=0.235),但差异无统计学意义;Logistic多因素分析显示高CRP水平是移植早期败血症的独立危险因素(OR=5.090,95% CI 1.115~23.229,*P*=0.036)。**结论** 移植日CRP水平对异基因造血干细胞移植早期败血症有一定的预测意义,高CRP水平提示较高的移植早期败血症和CMV血症发生率以及较差的预后。

**关键词:**C反应蛋白;异基因造血干细胞移植;败血症;预后

# Value of C-reactive protein level on transplantation day in predicting early post-transplant infections and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

*SHEN Kefeng[1,2], LIU Qifa[2], SUN Jing[2], JIANG Qianli[2], ZHANG Yu[2], ZHOU Hongsheng[2], DAI Min[2], XIAO Min[1], WANG Jin[1], LUO Li[1], LI Qinlu[1], AN Haiyun[1], HONG Zhenya[1], MENG Li[1], YANG Mo[2], ZHOU Jianfeng[1], WANG Gaoxiang[1]*

*[1]Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; [2]Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China*

**Abstract: Objective** To investigate the value of C-reactive protein (CRP) on transplantation day in predicting early post-transplant infections and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 78 recipients undergoing allo-HSCT. The clinical reference value of CRP on transplantation day was determined, and its sensitivity and specificity for diagnosing bacteremia was analyzed using receiver-operating characteristic curve (ROC). The incidence of transplant-related complications, overall survival, and relapse rate of the patients were analyzed with respect to the CRP level. **Results** The clinical reference value of CRP for diagnosing bacteremia was 23.3 mg/L (AUC=0.735 [95% CI: 0.623-0.848], *P*=0.001), which had a diagnostic sensitivity and specificity of 0.793 and 0.592, respectively. Compared with the patients with low CRP levels, the patients with high CRP levels tended to have delayed neutrophil reconstitution and platelet engraftment by 0.71 days (*P*=0.237) and 4.09 days (*P*=0.048), respectively, and had a significantly higher incidence of bacteremia (17.1% *vs* 53.5%, *P*=0.001) and CMV viremia (37.1% *vs* 72.1%, *P*=0.003) within 100 days following the transplantation; the incidences of EBV viremia, pulmonary invasive fungal infection, or acute graft versus host disease (aGVHD) showed no significant difference between the two groups (41.9% *vs* 22.9%, *P*=0.094; 14.0% *vs* 5.7%, *P*=0.285; 51.2% *vs* 45.7, *P*=0.656, respectively). During the follow-up for a median of 318 (7-773) days in high-CRP group and for 299 (78-747) days in low-CRP group, the high-CRP group showed a significantly lower 2-year overall survival than the low-CRP group (42.5% *vs* 78.4%, *P*=0.022), and tended to have a higher 2-year cumulative relapse rate (52.3% *vs* 19.8%, *P*=0.235). Logistic multivariate analysis identified a high CRP level on transplantation day as the independent risk factor for post-transplant bacteremia within 100 days (OR=5.090 [95% CI: 1.115-23.229], *P*=0.036). **Conclusion** A high CRP level on transplantation day can be indicative of a high risk of early post-transplant bacteremia and CMV viremia and also a poor prognosis following allo-HSCT.

**Key words:** C-reactive protein; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; bacteremia; prognosis

**收稿日期:**2015-05-01

**基金项目:**国家自然科学基金(81200382)

Supported by National Natural Science Foundation of China (81200382).

**作者简介:**沈克锋,初级技师,硕士,E-mail: skf-1105@163.com

**通信作者:**王高翔,主治医师,硕士,E-mail: gxwtjxy@126.com

感染是关系到移植成败的主要因素之一，亦是导致异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)早期死亡的主要原因[1]。感染与多种因素有关，如患者年龄、疾病种类、移植前肿瘤负荷、预处理强度及移植方式等[2]，但这些因素对移植早期感染发生的预测意义均较差，特异性及灵敏度均较低。如何合理选择一个特异性强及灵敏度高的评估指标以预测移植后感染事件的发生，是临床工作中极其重要的问题。

C反应蛋白(CRP)是一种广泛应用于临床检测的急性时相反应蛋白，它能较好反映机体的炎症反应水平并用于评估细菌感染[3-4]。移植日是个比较特殊的时期，此期患者刚刚渡过超大剂量甚至致死剂量放疗或化疗预处理的打击，骨髓已被“腾空”，全身组织器官受损，患者处于严重应激状态，机体会产生大量炎性因子。此期机体的炎症反应水平可能会影响移植早期造血重建、细菌感染、病毒感染、移植物抗宿主病(GVHD)等的发生情况。临床上往往在患者已存在明显发热、畏寒等感染症状后，才进行CRP检测以评估感染情况及指导用药，此时患者多半已行造血干细胞移植而处于移植早期，对败血症等严重感染事件的诊疗有一定的滞后性。本文回顾性分析2012~2013年收治的78例异基因移植患者病例资料，CRP检测时间选择在移植当天，探讨移植日(0 d) CRP水平对移植早期(0~100 d)败血症等感染事件发生的预测意义。

## 1 病例和方法

### 1.1 病例

纳入2012年1月~2013年12月血液科行allo-HSCT治疗且有移植日CRP检测资料患者78例，排除行2次移植的患者。入组患者进行相关临床数据收集并追踪随访。

### 1.2 预处理方案

包括一般强度清髓预处理、减低强度预处理(RIC)及加强预处理方案，详见《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)》[5]。

### 1.3 GVHD的防治

同胞HLA全相合移植患者采用环孢素A(CsA)+甲氨蝶呤(MTX)，同胞HLA不全相合移植患者采用CsA+MTX+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或霉酚酸酯(MMF)，无关供者HLA全相合移植患者采用CsA+MTX+ATG，无关供者HLA不全相合移植患者采用CsA+MTX+ATG+MMF。

### 1.4 移植期间对症支持措施及造血重建标准

入住层流无菌病房前，患者需完善相关检验检查并请相关科室会诊，排除移植禁忌症及隐匿部位感染。患者入住层流无菌病房后，行全环境保护，联合采用多种措施防治细菌、真菌、病毒及卡氏肺孢子虫菌感染；小剂量低分子肝素联合前列腺素E1预防肝静脉闭塞病(HVOD)；环磷酰胺使用前后静滴美司钠预防出血性膀胱炎，并充分水化和碱化尿液。造血重建标准即外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)>0.5×10⁹/L，持续3 d以上；血小板绝对计数>20×10⁹/L，且连续1周不需输血小板维持该水平。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。采用ROC法评估CRP诊断移植早期败血症的临床参考值及相应灵敏度和特异度。分类变量的组间比较采用Pearson $\chi^2$检验或Fisher确切概率法，两组间连续性变量的比较采用两独立样本$t$检验；Kaplan-Meier法进行生存分析，组间比较采用Log-rank检验；多因素Logistic法分析移植早期败血症的危险因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ROC曲线分析

结果显示ROC曲线下面积(AUC)=0.735，95% CI (0.623，0.848)，$P$=0.001；采取约登指数[6]最大者为临床参考值，得CRP=23.3 mg/L，相应灵敏度为0.793及特异度为0.592(图1)。

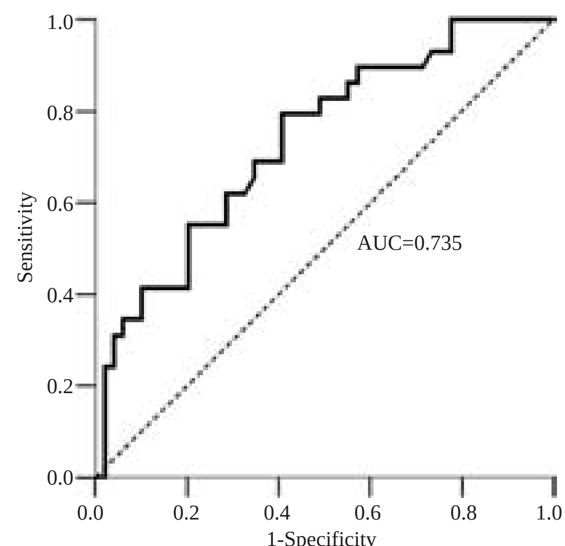



**图1 CRP诊断移植早期败血症ROC曲线**

Fig.1 ROC curve for the outcome of bacteremia in early stage of post-HSCT.

### 2.2 临床特征

低CRP组35名患者，高CRP组43名患者。两组间患者年龄、疾病、移植前疾病状态、诊断至移植间隔时间、预处理方案、供受者类型及回输有核细胞数无统计学差异($P$>0.05)；而两组间性别、移植方式及干细胞来源存在统计学差异($P$<0.05)，提示移植日CRP水平可能与这3种因素有关(表1)。

2.3 造血重建时间

高CRP组粒系重建时间较低CRP组平均延迟0.71 d,差异无统计学意义(*P*=0.237);但两组间巨核系重建时间具有统计学差异(*P*=0.048),低CRP组较高CRP组明显提前4.09 d(表1)。

2.4 败血症等感染事件

移植后观察100 d,低CRP组6人曾发生败血症,高CRP组23人曾发生败血症,高CRP组败血症发生率明

表1 两组间基本资料及临床特征比较

Tab.1 Comparison of baseline data and clinical characteristics between the two groups

| | Low CRP group (CRP<23.3 mg/L, *n*=35) | High CRP group (CRP>23.3 mg/L, *n*=43) | *P* |
|---|---|---|---|
| Gender (male/female) | 19/16 | 35/8 | 0.014† |
| Age [year, median (range)] | 24(17, 56) | 30(12, 54) | 0.569‡ |
| Disease | | | |
| ANLL | 8(22.9%) | 15(34.9%) | |
| ALL | 17(48.6%) | 16(37.2%) | |
| Others | 10(28.5%) | 12 (27.9%) | 0.463* |
| Disease stage Pre-HSCT | | | |
| CR [*n* (%)] | 28(80.0%) | 25(58.1%) | |
| NR [*n* (%)] | 7(20.0%) | 18(41.2%) | 0.052† |
| Time interval from diagnosis to transplant (month) | | | |
| 0~8 | 17(48.6%) | 21(48.8%) | |
| >8 | 18(51.4%) | 22(51.2%) | 1.000† |
| Conditioning regimen | | | |
| Myeloablative conditioning | 11(31.4%) | 13(30.2%) | |
| Reduced-intensity conditioning | 2(5.7%) | 4(9.3%) | |
| Intense conditioning | 22(62.9%) | 26(60.5%) | 0.840* |
| Transplantation type | | | |
| HLA-identical sibling donor | 18(51.4%) | 9(20.9%) | |
| Unmatched sibling/haploidentical donor | 4(11.4%) | 22(51.2%) | |
| Unrelated donor | 13(37.2%) | 12(27.9%) | 0.001* |
| Donor recipient sex combination | | | |
| Female donor, male recipient | 8(22.9%) | 19(44.2%) | |
| Other | 27(77.1%) | 24(55.8%) | 0.059† |
| Stem cell source | | | |
| PB | 31(88.6%) | 20(46.5%) | |
| PB+BM | 4(11.4%) | 23(53.5%) | 0.000† |
| Mononuclear cells engrafted ($10^8$/kg, *Mean*±*SD*) | 7.73±1.25 | 8.26±1.16 | 0.055‡ |
| CRP level on transplantation day [mg/L, Median (range)] | 6.30(0.3, 23.00) | 67.70(23.60, 380.9) | 0.000‡ |
| Engraftment time (day, *Mean*±*SD*) | | | |
| ANC>0.5×$10^9$/L | 12.34±2.45 | 13.05±2.67 | 0.237‡ |
| PLT>20×$10^9$/L | 14.23±6.22 | 18.32±10.54 | 0.048‡ |
| Bacteremia | 6(17.1%) | 23(53.5%) | 0.001† |
| Viremia | | | |
| CMV | 13(37.1%) | 31(72.1%) | 0.003† |
| EBV | 8(22.9%) | 18(41.9%) | 0.094† |
| Invasive pulmonary fungal infections | 2(5.7%) | 6(14.0%) | 0.285† |
| Acute GVHD | 16(45.7%) | 22(51.2%) | 0.656† |
| I-II grade | 16(45.7%) | 19(44.2%) | 1.000† |
| III-IV grade | 0 | 3(7.0%) | 0.248† |

†Fisher exact test; ‡independent sample *t* test; *Pearson $\chi^2$ test.

显较低CRP组高(53.5% *vs* 17.1%,*P*=0.001),差异有统计学意义;高CRP组CMV血症发生率也较低CRP组显著增高(72.1% *vs* 37.1%,*P*=0.003),差异有统计学意义;高CRP组EBV血症发生率也较高(41.9% *vs* 22.9%,*P*=0.094),但差异无统计学意义;低CRP组发生2例肺部侵袭性真菌感染,高CRP组发生6例,两组间发生率无统计学差异(5.7% *vs* 14.0%,*P*=0.285,表1)。

2.5 急性GVHD

移植后观察100 d,低CRP组16人发生aGVHD,高CRP组22人,两组间aGVHD发生率无统计学差异(45.7% *vs* 51.2%,*P*=0.656)。低CRP组中16人发生Ⅰ~Ⅱ度aGVHD,无人发生Ⅲ~Ⅳ度aGVHD;高CRP组中19人发生Ⅰ~Ⅱ度aGVHD,3人发生Ⅲ~Ⅳ度aGVHD,两组间不同级别aGVHD发生率也无统计学差异(*P*>0.05,表1)。

2.6 预后随访

截止至2014年4月1日,低CRP组中位随访299(78~747)d,高CRP组中位随访318(7~773)d。低CRP组2年OS率为78.4%,而高CRP组2年OS率为42.5%,两组间差异具有明显统计学意义(*P*=0.022)。低CRP组2年累计复发率为19.8%,高CRP组2年累计复发率为52.5%,高CRP组复发率较高,但差异无统计学意义(*P*=0.235,图2)。

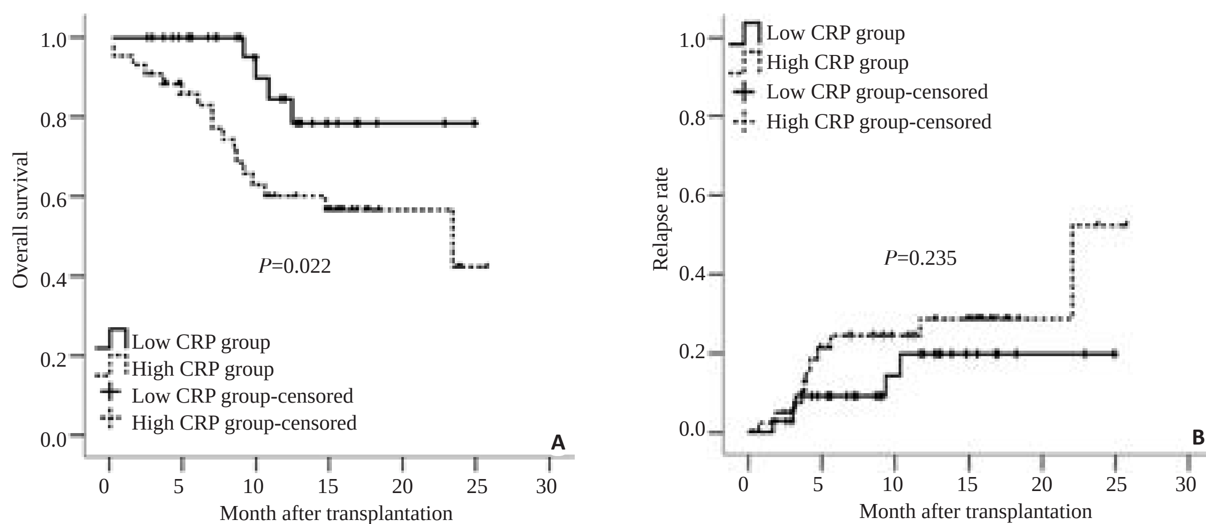



**图2 低CRP与高CRP组生存曲线比较(*A*);低CRP与高CRP组移植后累计复发率比较(*B*)**

Fig.2 Survival analysis (*A*) and cumulative incidence of relapse post-HSCT (*B*) in low CRP and high CRP group.

2.7 多因素分析

纳入11个因素:性别、年龄、疾病、移植前疾病状态、诊断至移植间隔时间、预处理方案、移植方式、供受者类型、干细胞来源、回输有核细胞数及移植日CRP,Logistic多因素分析显示高CRP水平是移植早期败血症的独立危险因素(OR=5.090,95% CI 1.115~23.229,*P*=0.036)。

## 3 讨论

感染是异基因造血干细胞移植最常见的并发症之一,感染相关死亡亦是患者移植早期非复发死亡(NRM)的主要形式[7-8]。预处理前患者开始予中心静脉置管,移植极期长时间持续粒缺,全身黏膜屏障的破坏以及免疫功能长时间受抑,这些都是导致移植早期感染高发的危险因素[9-10]。CRP是一种较为可靠的评估感染发生的指标,之前有多篇文献研究表明CRP与移植后感染、移植相关并发症、预后及复发等具有一定相关性。

本研究中ROC曲线分析显示移植日CRP诊断败血症AUC=0.735。在AUC>0.5情况下,AUC越接近于1,说明诊断效果越好;AUC在0.5~0.7时有较低准确性,AUC在0.7~0.9时有一定准确性,AUC在0.9以上时有较高准确性[11]。本研究结果表明移植日(0 d) CRP对移植早期败血症具有一定的诊断价值,Logistic多因素分析也显示高CRP水平是移植早期败血症的独立危险因素。既往也有多篇文献研究表明CRP与移植后感染相关,Schots等[12]动态监测96例异基因移植患者CRP水平变化情况,研究发现移植后5~10 d CRP水平与移植后感染、移植相关并发症及移植相关死亡(TRM)发生显著相关。Kanda等[13]研究预处理前CRP值对移植后细菌感染的预测意义,他们研究112例行异基因移植患者资料,结果发现移植前高CRP值较低CRP值组的移植后细菌感染发生率增加4倍。McNeer等[14]研究70名异基因移植儿童患者也发现了类似的结果,他们监测移植后第1周的CRP水平,结果显示发生严重感染及非复

发死亡组患者中位CRP值明显升高。上述研究CRP检测时间多选择在移植前或移植后，而本研究CRP检测时间选择在移植当天也得到了类似的结果。

观察CRP对造血重建时间的影响时，本研究发现高CRP组粒系及巨核系平均重建时间均较低CRP组均延长，延迟时间分别为0.71 d和4.09 d且前者差异具有统计学差异，这可能与高CRP组具有较高的细菌及病毒感染等有关；患者在发生败血症等重症感染时，全身一般状况差，同时会加用各种抗细菌、抗病毒或抗真菌药等，可能会对造血重建产生影响。研究CRP对其他移植相关并发症的影响时，本研究发现高CRP组CMV血症发生率较低CRP组显著增高（$P$<0.05）；高CRP组EBV血症、肺部侵袭性真菌感染及aGVHD发生率较低CRP组有增高的趋势，但差异尚无统计学差异（$P$>0.05），这可能与本研究样本量较小有关。移植后随访观察患者生存及复发情况，高CRP组2年OS率较低CRP组显著性减低（42.5% *vs* 78.4%，$P$=0.022），高CRP组2年累计复发率较低CRP组高（52.3% *vs* 19.8%，$P$=0.235），但差异无统计学意义。高CRP组伴随较高的移植相关并发症，预后自然较差；但高CRP组为何有复发率增高的趋势，原因尚不清楚。这与Sato等[15]研究结果相符，他们回顾性研究90名异基因移植患者资料，CRP检测时间点为开始予预处理时，结果发现高CRP是NRM、Ⅲ~Ⅳ度GVHD及较差总生存的独立危险因素。

综合上述，本研究表明移植日CRP水平对异基因造血干细胞移植早期败血症有一定的预测意义，高CRP水平提示较高的移植早期败血症和CMV血症发生率以及较差的预后。本研究可为移植后细菌感染高危患者抢先行抗感染治疗提供一定的依据，并对移植后发生败血症、CMV血症及不良预后等的风险评估具有参考意义。

**参考文献：**


[1] Hiemenz JW. Management of infections complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Semin Hematol, 2009, 46(3): 289-312.

[2] Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(2): 257-72.

[3] Korppi M, Kröger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children[J]. Scand J Infect Dis, 1993, 25(2): 207-13.

[4] Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33(7): 741-4.

[5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)--适应证, 预处理方案及供者择(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-80.

[6] Rücker G, Schumacher M. Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal cutpoint in meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. Stat Med, 2010, 29(30): 3069-78.

[7] Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(1): 63-70.

[8] Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, et al. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(9): 1198-204.

[9] 高春记. 造血干细胞移植后感染的防治[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(11): 789-90.

[10] 张彤彤, 孙爱宁, 陈苏宁, 等. 381例血液病患者造血干细胞移植术后相关感染的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(9): 857-9.

[11] Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation[J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(2): 627-35.

[12] Schots R, Van Riet I, Othman TB, et al. An early increase in serum levels of C-reactive protein is an Independent risk factor for the occurrence of major complications and 100-day transplant-related mortality after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30(7): 441-6.

[13] Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, et al. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(2): 208-16.

[14] Mcneer JL, Kletzel M, Rademaker A, et al. Early elevation of C-reactive protein correlates with severe infection and nonrelapse mortality in children undergoing allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(3): 350-7.

[15] Sato M, Nakasone H, Oshima K, et al. Prediction of transplant-related complications by C-reactive protein levels before hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5): 698-702.


（编辑：吴锦雅）